Aus der Universitäts-Kinderklinik in Bonn.
Direktor: Professor Dr. Knauer.

Die Prognose der malignen Diphtherie unter den verschiedenen Behandlungsmethoden.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 8. Dezember 1938

von

Maria Günther

aus Iserlohn.

Druck H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11 / 1939.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Knauer.

Korreferent: Prof. Dr. Selter.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Als um die Jahrhundertwende Behring mit seiner Entdeckung der Darstellung des Diphtherie-Serums an die Öffentlichkeit trat, knüpfte die gesamte Medizin die Hoffnung daran, hierin ein Mittel gefunden zu haben, das eine unbedingt erfolgreiche Bekämpfung der gefürchteten Erkrankung ermöglichte. Als dazu trotz geringer Erfahrung in der Dosierung (man applizierte nur 500—1500 IE.) die guten Ergebnisse die Erwartungen zu rechtfertigen schienen, blieben die Worte einzelner kritischer Autoren wie Gottstein: „Das Serum hat noch nicht die Feuerprobe einer ganz schweren Epidemie überstanden" ungehört. Umso mehr überraschte die Nachricht über das Versagen der Serumtherapie in zahlreichen Fällen, trotz rechtzeitiger Anwendung hoher Dosen, die 1924/25 aus Amerika herüberkam. Schon 1926 mußte man auch in den verschiedenen Staaten Europas — nach Meldungen aus London, Paris, Budapest, Berlin — ein Wiederemporschnellen der Letalitätsziffer beobachten (Agulnik und Deicher berichten zuerst von einer Letalität von durchschnittlich 50%, Königsberger sogar von 90%). Bei Sichtung aller bisher erschienenen Veröffentlichungen kam man zu überraschenden Ergebnissen; man stellte nämlich fest, daß bei den tödlich verlaufenden Fällen die Membranbildung meist auf den Rachen beschränkt blieb, während die bis dahin so gefürchtete descendierende Diphtherie unter der Serumtherapie glatt zur Heilung kam. Es mußte also noch irgendein unbekannter Faktor vorhanden sein, der den Krankheitsverlauf dieser Form der Diphtherie maßgeblich beeinflußt. So sah sich die jüngere Ärztegeneration vor die Aufgabe gestellt, sich mit dem Problem der malignen oder toxischen Diphtherie auseinanderzusetzen.

Eine ausführliche Schilderung der malignen Diphterie gibt uns zuerst Königsberger im Jahre 1928. Seitdem ist das absolut charakteristische Krankheitsbild durch das umfassende weitere Schrifttum (v. Bokay, v. Bormann, Degkwitz, Friedemann,

Hamburger, Hottinger, Knauer, Königsberger, Szirmai u. a. m.) so bekannt geworden, daß sich eine eingehende Schilderung hier erübrigt. Da man über Diagnose und Therapie jedoch nur etwas Vergleichendes aussagen kann, wenn man die Diagnosestellung ganz klar umgrenzt, halte ich es für erforderlich, die Hauptsymptome der malignen Diphtherie noch einmal hervorzuheben.

Der Beginn der Erkrankung kann verschieden sein. Es gibt Formen der Diphtherie, die zunächst einen harmlosen Eindruck machen. Innerhalb kürzester Zeit entwickeln sich jedoch ernste toxische Erscheinungen. Im Gegensatz dazu stehen die primär toxischen Diphtherien, bei denen von vornherein schwere Vergiftungssymptome das Krankheitsbild beherrschen. Bei diesen Formen ist charakteristisch das sehr schwere Krankheitsgefühl, bisweilen schon einen Tag vor Beginn eigentlicher Rachenerscheinungen. Die maligne Diphtherie kommt dann rasch zu voller Entwicklung mit ihren typischen Kennzeichen.

Schon äußerlich erhält der Patient ein charakteristisches Aussehen durch die starke Schwellung der Halsdrüsen mit Bildung des toxischen periglandulären Oedems, das so starke Grade annehmen kann, daß die Halskonturen völlig verstrichen sind. Durch weitere Lymphstauung entwickelt sich oft das im ganzen gedunsene Gesicht mit dem weit geöffneten Mund, den ängstlich umherblickenden Augen.

Ein penetranter süßlich-fauliger Foetor füllt das Krankenzimmer und leitet uns allein schon fast auf die richtige Diagnose.

Bei der Inspektion des Rachens sehen wir in den ersten Tagen oft nur eine glasige Auflockerung und starke Schwellung der Rachenschleimhaut, dann einen zarten, schleierartigen Belag, der aber bald einen schmierig-mißfarbenen evtl. sogar haemorrhagischen Ton annimmt und sich rasch über die Tonsillen, schließlich auch auf Gaumen und hintere Rachenwand ausbreitet. Häufig sind auch die Nasengänge pseudomembranös belegt und sondern ein sanguinolentes Sekret ab. Daneben fällt die flammende Rötung und vor allem die starke oedematöse Durchtränkung des peritonsillären Gewebes und des weichen Gaumens auf. Diese

Schwellung führt zur Erschwerung der Nahrungsaufnahme; die Sprache wird klossig. Beim Fortschreiten des Oedems kann es zu echten Stenoseerscheinungen kommen.

Infolge toxischer Kapillarschädigung treten Zeichen hämorrhagischer Diathese auf — in ganz schweren Fällen bis zu ausgedehnten petechialen Haut- und Schleimhautblutungen gesteigert. Das Rumpel-Leede'sche Phänomen ist positiv.

Im Urin finden sich häufig als Zeichen einer Nierenschädigung Eiweiß und Zylinder sowie Leukozyten.

Im weiteren Verlauf der malignen Diphtherie vervollständigen typisch postdiphtherische Symptome das schwere Krankheitsbild. Insuffizienzerscheinungen des gesamten Kreislaufapparates — besonders des Herzens — äußern sich in motorischer Unruhe, Apathie, der auffallenden Blässe des Patienten, der Tachycardie und den Arrhytmien, dem Leiserwerden des li. Herztones, dem Absinken des Blutdruckes. Das Herz ist meist dilatiert. — In der 2.—8. Woche, selten noch später, treten dann gewöhnlich Lähmungen auf, unter denen die der Atemmuskulatur am meisten gefürchtet ist. — Otitiden und Bronchopneumonien können den Heilungsverlauf weitestgehend komplizieren.

Schließlich findet man im Blutbild neben einer mäßigen Gesamtleucocytose mit Überwiegen der Neutrophilen, Linksverschiebung und Mononucleose in zahlreichen Fällen eine Thrombopenie, die erfahrungsgemäß als prognostisch ungünstig gewertet werden muß.

Alle diese empirisch zusammengetragenen Symptome erleichtern wesentlich die Diagnose, lassen jedoch die Ursache der malignen Diphtherie noch unklar. Aus der Erkenntnis heraus, daß jede causale Therapie nur nach Klärung der Ätiologie möglich ist, beschäftigte sich die Diphtherie-Forschung mit dieser Frage.

Heubner sieht als ursächlich eine quantitative Steigerung der Virulenz und Toxizität an und glaubt, diese Theorie durch sorgfältige Untersuchungen seines Schülers Genersich beweisen zu können. Diese Ansicht haben sich eine Reihe Kliniker (Bokay, Degkwitz, Friedemann, Szirmai u. a. m.) zu eigen gemacht.

Szirmai spricht von einer Periodizität der beiden pathogenen Wirkungen des Diphtheriebazillus, der croupösen Form, welche die Epidemie des 19. Jahrhunderts hervorgerufen haben soll, und der Form der schweren Intoxikation als Ursache der jetzigen Epidemie. Zahlreiche Experimente oben genannter Autoren, vor allem die von Schmidt im Marburger Behring-Institut, schienen diese These zu beweisen. Außerdem untersuchte letzterer, ob das verwandte Serum etwa zur Bindung der Toxine ungeeignet sei. Als er auf Grund seiner Ergebnisse dieses ablehnen mußte, war das Problem des Versagens der Serumtherapie und Ätiologie nicht restlos gelöst, denn die vermehrte Toxizität der Erreger müßte durch entsprechend erhöhte Antitoxinmengen schließlich neutralisiert werden können, d. h. eine rein quantitative Steigerung von Virulenz und Toxizität kann nicht allein maßgebend sein.

Später stellten Mc. Leod und seine Mitarbeiter fest, daß das Verhalten der Diphtheriebazillen auf Nährböden (Telluritplatten) unterschiedlich ist. Sie glaubten, drei Typen differenzieren zu können: gravis, intermedius und mitis. Schiff und Werber bestätigen diesen Befund (Überwiegen des Typus gravis in den Berliner Krankenhäusern). Daneben berichteten unabhängig von Mc. Leod Gundel und Tietz ebenfalls von der Existenz dreier Typen. Sie fanden aber, daß diese drei ein einheitliches Toxin bilden. Auch Murray konnte in Kaninchenversuchen drei Typen mit verschieden starker Pathogenität feststellen, jedoch war es ihm nicht möglich, Beziehungen zu den klinischen Erscheinungen zu finden. An 200 Fällen mußten auch Hilgers und Thoenes beobachten, daß kein Zusammenhang zwischen den einzelnen Typen und dem klinischen Bild bestand; fand sich doch der Typus gravis bei leichten Erkrankungen, während der Typus mitis zu recht schweren Krankheitsbildern führte. Außerdem sind eine Reihe von Fällen bekannt, wo bei gleicher Infektionsquelle (in Heimen oder bei Geschwistern) das eine Kind an maligner Diphtherie, das andere dagegen an einer leichten Form erkrankt. — Alle oben aufgeführten Versuche zeigten wenigstens noch eine Konstanz der Typen. Im Gegen-

satz dazu konnte Aicham kürzlich feststellen, daß die gleichen Diphtheriebazillen ihre Toxizität und Pathogenität ändern können, bedingt durch persönliche Disposition oder äußere Einflüsse, die wir noch nicht genügend kennen.

So erklärt auch das Verhalten der Diphtheriebazillen nicht allein den Verlauf der malignen Diphtherie. — Man suchte deshalb vom Menschen selbst her das Problem zu lösen und glaubte in einer besonderen Reaktion des Organismus auf diese Noxe — vielleicht bedingt durch angeborene oder erworbene Faktoren: familiäre Disposition, pastösen Habitus — den Grund für die Schwere der Erkrankung suchen zu können. Koschate fand zuerst, daß Bazillen maligner Diphtherie auf dem Serum gesunder Menschen mit normaler Toxinbildung wachsen, während gewöhnliche Diphtheriebazillen auf dem Serum von Patienten mit maligner Diphtherie auffallend starke Toxinbildner waren. Seligmann stellte übereinstimmend mit amerikanischen Forschern fest, daß bei der aktiven Schutzimpfung diejenigen Kinder, die trotz mehrfacher Immunisierung Schick positiv blieben, also schlechte Antitoxinbilder waren, meist bei einer Diphtherieinfektion sehr schwer erkrankten. Wenn auch bei weitem einleuchtender als die Klärungsversuche Heubners und Mc. Leods, so stellt doch auch das Konstitutionsproblem keine restlos befriedigende Lösung dar.

Da man nun in einer ganzen Reihe von Fällen neben Diphtheriebazillen auch andere Erreger, vor allem Streptokokken fand, tauchte immer wieder die Frage auf, ob das schwere Bild der malignen Diphtherie nicht durch eine Mischinfektion bedingt sei. Die Zahl der bisher darüber erschienenen Abhandlungen ist so groß, daß ich im Rahmen dieser Arbeit nur einige wichtige anführen kann. Roux behandelte in den 90er Jahren diese Frage zuerst. Er fand hauptsächlich Streptokokken und glaubt, daß deren Wirkung auf einer Resistenzverminderung der infizierten Individuen beruht. Hilbert beobachtete, daß in Diphtherie-Streptokokkenmischkulturen keine Mischtoxine entstanden, wohl trat das Diphtherietoxin früher und stärker auf, so daß man hier fast von einer katalytischen Wirkung der Streptokokken sprechen

kann. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Deicher und Agulnik Sie stellen in 50% der Fälle von maligner Diphtherie Streptokokken im Rachen und an Leichenorganen fest, betonen jedoch, daß trotz der vorhandenen Mischinfektion die Patienten nicht an Streptokokkensepsis, sondern unter den typischen Erscheinungen des Diphtherietodes gestorben sind; auch sie lassen die Frage offen, ob nicht durch Symbiose mit den Streptokokken die Toxizität der Diphtheriebazillen erhöht worden ist. —

Hottinger fand in 60% der Fälle Streptokokken, in 8% Spirillen,

Emmerich in 12 Fällen 9 mal Streptokokken im Blut,

Reiche in 580 Fällen 302 mal Streptokokken und 87 mal andere Bakterien,

Lubarsch in 352 Fällen jedesmal Streptokokken im Halse,

Finkelstein in 50% der Fälle hochvirulente Streptokokken im Blut bzw. im Organismus,

Königsberger ebenfalls in 50%.

Dold unterscheidet ausdrücklich zwischen „reiner" Diphtherie und einer Mischinfektion.

Meyer fand in 50% der Fälle haemolytische Streptokokken, die hochvirulent für weiße Mäuse waren und in vitro Gift bildeten. Ihm gelang es, im Gegensatz zu den oben genannten Autoren aus Streptokokken, die aus Rachenabstrichen maligner Diphtherien stammten, ein Toxin zu gewinnen, das beim Tier neben schweren lokalen Erscheinungen an den Injektionsstellen, auch starke degenerative Veränderungen an den inneren Organen, besonders am Herzen hervorrief, fast identisch mit den bekannten Schädigungen des Diphtherietoxins am Herzmuskel und anderen inneren Organen. Daneben konnte er den Nachweis einer starken haemolytischen Kraft dieses Toxins dadurch erbringen, daß er Haemosiderinablagerungen in Milz und Leber fand.

Auffallend ist auch die Ähnlichkeit der malignen Diphtherie mit dem toxischen Scharlach.

Einen weiteren interessanten Beitrag zu der Frage liefert noch die Tatsache, daß es Krankheitsbilder gibt, die bei kon-

stantem Fehlen der Diphtheriebazillen unter dem klinischen Bild der malignen Diphtherie verlaufen (Knauer).

Canon fand, daß „in Fällen anderer Streptokokkensepsis z. B. der puerperalen Sepsis, Kokken etwa in gleicher Menge und Verteilung im Körper gefunden werden wie bei der malignen Diphtherie".

Auf Grund dieser Tatsache sprechen Escherich und Baginsky sogar von einer „septischen" Diphtherie; die gleiche Bezeichnung wählte Wertheimer wegen der Ähnlichkeit mit einer Sepsis.

Besonders interessant ist die ausführliche Monographie von Bormanns zur Aetiologie der malignen Diphtherie. Er züchtete in 31,2% der Fälle maligner Diphtherie Streptokokken aus dem Blut gegenüber nur 7,5% bei Fällen „reiner Diphtherie". Deswegen charakterisiert er die Bedeutung einer Mischinfektion bei maligner Diphtherie mit folgenden Worten: „Die Beteiligung noch anderer Erreger an der Infektion schafft für die Mikroorganismen selbst ganz neue Lebensbedingungen, sodaß einerseits die Toxizität und eventuell auch die Bindungsfähigkeit an das Gewebe gesteigert wird, andererseits neue unspezifische, zum Teil septische Komponenten hinzukommen. Der spezifische Diphtherieprozeß verläuft unter diesen Bedingungen jedenfalls viel schneller und stürmischer".

Zusammenfassend kann man also sagen, daß man trotz fleißigster Forschertätigkeit, mit der man von allen Seiten an die Diphtheriefrage heranging, noch nicht zu einer einheitlichen Auffassung des Problems gekommen ist. Deshalb ist es auch äußerst schwierig eine eindeutige Grundlage einer causalen Therapie der malignen Diphtherie zu schaffen. Das zeigen die vielen Versuche therapeutischer Maßnahmen, mit denen man der ansteigenden epidemischen Welle der Diphtherie zu begegnen suchte.

Im Vordergrund der Behandlung steht die Bekämpfung der Intoxikation des Organismus durch den Diphtheriebazillus. v. Behring gelang es, durch Immunisierung von Pferden mit steigenden Dosen des Diphtheriegiftes ein antitoxinhaltiges,

therapeutisch wirksames Serum zu erhalten. Der Kampf um den Wert des spezifischen Diphtherie-Serums ist zwar niemals ganz zur Ruhe gekommen. Vor allem Hottinger weist auf den Gegensatz hin zwischen den Neutralisierungen von Toxin und Antitoxin in vitro und im Tierversuch und den „trostlosen Ergebnissen" bei der malignen Diphtherie. Gegen diese Anschauungen wenden sich andere Forscher, die auf Grund klinischer und experimenteller Ergebnisse an der Spezifität des antitoxischen Serums festhalten. Auch Hottinger konnte in späteren vergleichenden Versuchen mit Leer- und Heilserum die deutliche Überlegenheit des Heilserums feststellen; kommt es doch vor allem darauf an, eine weitere Vergiftung des Organismus zu verhindern. Deshalb kann auch nur von einer rechtzeitigen Injektion, bevor das Toxin an die Zelle verankert ist, Erfolg erwartet werden. In der Frage der Serumdosierung ist man sich noch nicht ganz einig geworden. Auf Grund des Versagens kleiner Dosen bei maligner Diphtherie glaubte man, die Serumdosen immer mehr steigern zu müssen. In den nordischen Ländern verabreichte man die geradezu gewaltigen Dosen von 100000—500000 IE. (Bie). Hottinger verlor aber trotz Riesendosen von Serum (140000 IE.), die er intravenös und intramuskulär applizierte, 42% seiner Patienten, und Zischinsky hat an seinem großen Krankengut festgestellt, daß bei Anwendung großer Mengen Diphtherieserum die Letalität nicht geringer ist, als wenn nach der Methode von Schick (100—500 IE. pro kg Körpergewicht) dosiert wird. So sind die meisten Kliniker zu mittleren Dosen der Serumapplikation übergegangen: 20—30000 IE. zu Beginn der Erkrankung. Tritt nach 16—24 Stunden keine Besserung ein, Wiederholung der Injektion. — Knauer glaubt, solange Serum geben zu müssen, wie toxinbildende Beläge bestehen. — Eine fraktionierte Anwendung häufiger kleiner Mengen Serum ist nicht angebracht, da eine hohe Anfangsdosis notwendig ist, um eine schnelle Anreicherung des Antitoxingehaltes im Blut zu erzielen.

Da trotz rechtzeitiger Verabreichung genügend großer Gaben des Diphtherieserums die Letalität der malignen Diph-

therie noch 50—70% betrug, hat man immer wieder nach einer Zusatzbehandlung gesucht. Zur Hebung der unspezifischen Giftresistenz und Steigerung der natürlichen Abwehrkräfte hat man möglichst frühe Bluttransfusionen kombiniert mit Heilserum empfohlen. Mit dem frischen Blut wird dem kranken Körper ein ungestörtes immunbiologisches System zugeführt, das meist auch noch spezifisch antiinfektiöse Momente enthält. Baar und Benedikt sahen recht gute Erfolge bei dieser Behandlung, nach 2—3 Tagen Rückbildung der schweren Allgemeinerscheinungen, des periglandulären Oedems und bei manchen Übergang in mittelschwere Formen. (Letalität 37%.) Seckel glaubt, daß Myocarditiden und Spätlähmungen z. T. durch diese kombinierte Methode verhindert werden können. Die transfundierten Blutmengen von 300—500 ccm (ungefähr 15—20 ccm pro Kg Körpergewicht) werden in voller Dosis auf einmal verabfolgt. Nach Seckels Angaben konnte die Letalität von 80% auf 40% herabgesetzt werden.

Ausgehend von der Annahme, daß die Leber eines der Organe ist, die in der Unschädlichmachung von Giftstoffen aller Art im Körper eine lebenswichtige Rolle spielen, versuchte Bittner im März 1935 zum ersten Mal Campolon als Zusatzmittel zum Diphtherie-Heilserum. Er spritzte 10 ccm Campolon intramuskulär. Bei der malignen Diphtherie beobachtete er unter seiner Therapie rasches Nachlassen bzw. Schwinden schwerer toxischer Symptome, die Diphtherie verläuft lediglich unter dem Bild einer schweren Angina.

Neben diesen allgemeinen, unspezifischen Maßnahmen muß aber vor allem auf eine sorgfältige Unterstützung des Zirkulationsapparates geachtet werden. Der größte Wert ist auf die Beruhigung der Kinder und damit Schonung des Kreislaufes zu legen. Zur Anregung der Herztätigkeit hat man Strophantin mit Traubenzucker empfohlen. Digitalis ist nur mit größter Vorsicht zu verabreichen. Gute Erfolge sah man bei der Behandlung der diphtherischen Myocarditis mit hypertonischen Traubenzuckerlösungen; denn die Herzmuskelschädigung ist neben der direkten Vergiftung sicherlich mit als Folgezustand der all-

gemeinen Glykogenverarmung aufzufassen. Um die Verwertung des Traubenzuckers und seine Speicherung zu fördern, ist gleichzeitig Insulin gegeben worden. Beck verabreicht auf 4 gr Zucker 1—2 E. Insulin. Er injizierte täglich 20 ccm einer 40—50% igen Dextropurlösung längere Zeit hindurch und sah bei dieser Behandlung eine rasche Besserung des Allgemeinbefindens, des Kreislaufes und Rückgang der Dilatation des Herzens. — Zur Behebung der peripheren Kreislaufschwäche sind vor allem gefäßtonisierende Mittel zu verordnen, wie: Koffein, Strychnin, Kampfer, Cardiazol, Sympatol, Ephedrin und Adrenalin.

Die Anwendung des Adrenalins ist umso mehr begründet, da die Nebennieren durch das Diphtheriegift besonders schwer geschädigt werden. Pathologisch-anatomisch sind schwere Veränderungen nachweisbar. Moltschanoff glaubt, daß die Vergiftung der Nebenniere sich bei Beginn der Erkrankung in einer Überfunktion äußert, die bald in eine Erschöpfung übergeht. Erfolgt diese sehr rasch, so kann die dadurch bewirkte Blutdrucksenkung zum plötzlichen Herztod führen, da das Herz dann leer arbeitet. Da auch das klinische Bild der malignen Diphtherie in vieler Hinsicht (Blutdruckerniedrigung, Adynamie, Blässe, Untertemperatur) an den Zustand schwerer Nebennierenrindeninsuffizienz erinnert, haben Bamberger und seine Mitarbeiter die Verabfolgung von Nebennierenrindenextrakt empfohlen und zwar kombiniert mit Vitamin C; denn in der Nebenniere wird ebenfalls eine besonders hohe Konzentration von Vitamin C gefunden. Bei einer Schädigung dieses Organes kommt es also zu Vitamin C-Mangel. Das Hormon der Nebennierenrinde entfaltet aber seine volle Wirksamkeit anscheinend nur in ascorbinsaurer Verbindung. — Vitamin C spielt aber sicherlich auch schon allein eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Infektionen. Bei allen akuten Infekten ist der Vitamin C-Verbrauch stark gesteigert. Bei maligner Diphtherie wird auch nach großen Vitamin C-Gaben im Gegensatz zum Gesunden keine Vitamin-C-Ausscheidung durch die Nieren gefunden. — Nebennierenrindenhormon und Ascorbinsäure wirken nicht direkt antiinfektiös, sondern bringen die Steigerung der Widerstandsfähigkeit

des Organismus gegenüber Infekten wahrscheinlich durch Aktivierung des reticuloendothelialen Systems zustande. (Bei mit Diphtherietoxin vergifteten Tieren bleiben Nebennierenrindenhormon und Vitamin C ohne Wirkung, wenn das reticuloendotheliale System durch Elektrokollargol geschädigt ist (Thaddea)). Außerdem soll durch die kombinierte Behandlung eine günstige Beeinflussung des gestörten Kohlehydratstoffwechsels möglich sein. Reststickstoff und Harnstoffspiegel im Blut, die parallel der Schwere des Krankheitsbildes sich erhöhen, sinken gleichfalls zur Norm. — Die Therapie besteht in intravenöser Verabreichung von 10—20 ccm Cortidin kombiniert mit Redoxon (1:1) 1 bis 2mal täglich; daneben natürlich Heilserum. Da sich in der ersten Krankheitswoche ein Absinken des Chlorgehaltes im Blut einstellt, gibt Bamberger außerdem 10 ccm einer 10%igen Kochsalzlösung. Die kombinierte Therapie soll möglichst schon vor dem Auftreten klinisch nachweisbarer Kreislaufschäden einsetzen. Bamberger kommt zu folgenden Ergebnissen der kombinierten Behandlung: Während bei 26 nicht oder unzureichend behandelten Kindern die Sterblichkeit 100% betrug, gelang es bei 40 rite behandelten Kindern 63—70% zu retten. — Später berichten auch Bernhard und Messer über ermutigende Heilwirkungen mit Pancortex (-ascorbinsaurem Nebennierenrindenextrakt). — Dagegen fanden Steinhardt und Türk bei kritischer Gegenüberstellung von annähernd gleich schweren Fällen, die mit und ohne Pancortex behandelt wurden, keine besseren Resultate bei Anwendung von Pancortex. — Werner konnte bei 13 Kindern mit maligner Diphtherie bei Verabreichung von Nebennierenextrakt mit l-Ascorbinsäure kein besseres Heilergebnis erzielen als bei 17 ohne diese Behandlung beobachteten Kindern des Vorjahres. So wird man weitere Erfahrungen mit dieser kombinierten Therapie abwarten müssen.

Neben der Kreislaufschwäche können postdiphtherische Lähmungen in der 2.—8. Woche den Krankheitsverlauf weiterhin komplizieren. Besonders gefürchtet sind Paresen des Gaumensegels und der Pharynxmuskulatur; die Schluckpneumonie ist

oft trotz Sondenfütterung und Absaugen des Speichels mittels Wasserstrahlpumpe nicht zu verhindern. Ferner können Zwerchfellähmungen zu schweren Atemstörungen führen und eine künstliche Atmung manchmal notwendig machen. Vielversprechend ist in diesen Fällen die Anwendung des Biomotors von Dr. Eisenmenger, der durch einen elektrischen Motor die Luft aus einer über dem Abdomen gespannten Pelotte aussaugt und wieder hineinpreßt. Dadurch wird eine rhythmische Kompression des Abdomens erzielt. Wenn die Herzkraft gut ist, so ist zu erwarten, daß die Zwerchfellähmung Zeit bekommt, sich zu erholen, wenn die Beatmung lange genug fortgesetzt werden kann. Da aber nicht jedem Arzt geeignete Apparate zur Verfügung stehen können, mußte man nach entsprechenden Medikamenten suchen. Huber sah von der möglichst frühzeitigen intralumbalen Tetrophantherapie recht Gutes. Er gab 0,8—1,0 ccm die ersten 2—3 Tage täglich, dann jeden 2. oder 3. Tag. Das Tetrophan scheint ganz besonders tonisierend auf die Zwerchfellmuskulatur einzuwirken. Aber auch die andern schweren postdiphtherischen Lähmungen ohne Atemstörung, insbesondere die Schlucklähmung scheint das Tetrophan günstig zu beeinflussen. — Andere Autoren wie Bennholdt-Thomsen und Knapp empfehlen in Anlehnung an die guten Erfolge bei neuritischen Störungen mit Vitamin B_1 die Behandlung postdiphtherischer Paresen mit Betaxin. Bischoff beschreibt einen Fall, wo eine Zwerchfellähmung sehr gut auf Betaxin ansprach. Er injizierte an 16 Tagen je 1 ccm Betaxin intramuskulär. Schon nach der 6. Injektion „deutliches Tieferwerden der Atemexkursion, womit das bedrohliche Stadium überwunden war". Die übrigen Paresen des Gaumensegels, beider Kopfnickermuskeln und beider Beine bildeten sich wesentlich langsamer zurück. In einem zweiten Falle konnte eine komplette Lähmung beider Beine durch Betaxin nicht beeinflußt werden, jedoch kam es nicht zu einer weiteren Ausbreitung der Lähmungen. Es muß also die Frage erwogen werden, ob das Diphtheriegift die Nerven des Zwerchfells in anderer Weise angreift als die der übrigen Organe, oder ob der Betaxinerfolg abhängig ist von

der Verschiedenheit der betroffenen Nerven. Da größere Erfahrungen mit dieser Therapie fehlen, läßt sich aber über ihre Ergebnisse auch noch nichts weiter aussagen.

Alle bisher aufgeführten Behandlungsmethoden gehen von der These aus, daß die maligne Diphtherie durch die erhöhte Toxizität des Diphtheriebazillus oder eine herabgesetzte Abwehrreaktion des Organismus bedingt ist. Der septischen Komponente der Erkrankung wird dabei nicht Rechnung getragen. Mit dieser Frage haben sich andere Autoren auseinandergesetzt. So hat man, vom Gedanken der Mischinfektion ausgehend, schon sehr früh eine kombinierte Serumtherapie in Vorschlag gebracht (Roux und Martin).

Meyer fand, daß das echte Streptokokkentoxin den Körper zur Gegengiftbildung anregen kann. Man hat die Möglichkeit, dieses auf Wirksamkeit und Stärke im Tierversuch zu prüfen. Er empfahl daher die kombinierte Behandlung mit Diphtherie-Serum und Streptokokkenantitoxin (Höchst). Auch Finkelstein und Königsberger sahen zunächst Erfolge unter dieser Therapie, konnten sie doch die Letalität unter der kombinierten Serumbehandlung von 87,7% auf 59,9% senken (1928). Friedemann vermochte schon damals nicht die guten Ergebnisse zu bestätigen. Königsberger behandelte dann zur Kontrolle einige Zeit alternierend: 92 Fälle nur mit Diphtherieserum, 107 Fälle kombiniert (Diphtherie-Streptokokken-Serum). Beide Methoden ergaben 55% Letalität (1931). Daraufhin nahm auch Königsberger von der kombinierten Behandlung Abstand.

Canon (1927) hielt es für notwendig, zur Gewinnung eines gegen Diphtheriemischinfektionen besonders wirksamen Serums die Streptokokken „aus den Rachenbelägen der Kranken, also aus der natürlichen Symbiose mit den Diphtherie-Bazillen heraus möglichst immer wieder . . . .“ frisch zu gewinnen und den Spender selbst gegen die beiden Erreger zu impfen. — Becker hat 1929 ein entsprechendes Symbioseserum eingeführt; dieses wird so gewonnen, daß das Pferd mit Mischkulturen von Diphtheriebazillen und Streptokokken aus dem Rachen der Kranken

mit septischer Diphtherie, sowie aus Diphtherie- und Streptokokken-Symbiosekulturen gewonnenen Giften geimpft wird. Dieses Canon-Beckersche Symbioseserum (Sächsische Serumwerke) bewirkt nach v. Bormanns Erfahrungen im Vergleich mit der einfachen Diphtherie-Serumbehandlung vor allem schnellere Reinigung des Rachens nebst einem Zurückgehen der angulären Lymphadenitis. Da auch dem Symbioseserum bakterizide Eigenschaften fehlen, kann sein Erfolg nicht restlos sein. Seine Wirksamkeit muß auf die Behebung der ektotoxischen Vergiftung beschränkt bleiben. Durch die Befreiung von Ektotoxinen soll aber der Körper für den antibakteriellen Kampf entlastet werden. Hottinger sah bei seiner Kombinationstherapie — 10 009 IE.konz. Behring-Serum intralumbal + Symbioseserum in kleinen Dosen zu 2—4000 IE. 1- 2- 3mal täglich bis zu 50 bis 60 000 IE. in 6 Tagen — in allen Fällen Heilung eintreten. Seine Erfolge sind ihm jedoch selbst so frappant, daß er glaubt, daß es sich um besonders günstige Krankheitsbilder gehandelt habe. Auch er ist der Ansicht, daß die maligne Diphtherie sonst so schwer verläuft, daß der Erfolg der therapeutischen Handelns gering ist. Er berechnet die Letalität auf 42%.

So schlug Knauer, vom Gedanken ausgehend, daß bei anderen gangränösen Prozessen auf dem Boden einer Mischinfektion wie Noma und Lungengangrän mit der Neosalvarsan-Therapie gute Erfolge erzielt worden waren, auch für die maligne Diphtherie eine Behandlung mit Neosalvarsan vor. Im Herbst 1929 versuchte Knauer erstmalig in Breslau die kombinierte Therapie: Serum insgesamt 50 000 IE. intravenös und an drei aufeinanderfolgenden Tagen Neosalvarsan intravenös je 0,15 g. Die Kinder boten alle Symptome der malignen Diphtherie, hatten auch eine primäre schwere Nephrose; eine hämorrhagische Diathese war allerdings nur in einem Fall durch heftiges Nasenbluten angedeutet. Die Lokalerscheinungen gingen auffallend schnell zurück, das Oedem ließ nach, und die Rachenbeläge demarkierten sich am zweiten Tag, stießen sich dann bald ab. Es kam in beiden Fällen zur Heilung nach Ablauf von Rhythmusstörungen am Herzen und leichten Nervenlähmungen.

Das Neosalvarsan übt auf die Diphtheriebazillen und andere Erreger eine hochgradig bakterizide Wirkung aus. Dieses konnten Knauer und seine Mitarbeiter durch experimentelle Untersuchungen beweisen. Auf den üblichen Nährböden wird das Wachstum der Diphtheriebazillen nach Zusatz von Neosalvarsan stark gehemmt bzw. völlig unterdrückt. Im Organismus scheint der Erfolg des Neosalvarsans noch bedeutender zu sein. Man entnahm etwa 20 Patienten kurz vor und etwas nach der ersten therapeutischen Injektion von Neosalvarsan eine bestimmte Blutmenge und züchtete darauf Diphtheriebakterien. Während auf dem ersten Serum ein ausgezeichnetes Diphtheriebazillenwachstum stattfand, ließ sich in fast allen Fällen bei den Stämmen, die auf Blutserum nach Salvarsanzusatz wachsen sollten, eine erhebliche Wachstumshemmung feststellen. Nach 24 Stunden war makroskopisch gar kein Wachstum zu erkennen. In den späteren Tagen zeigten die vereinzelt wachsenden Kolonien hochgradige degenerative Veränderungen. Die Wirkung des Neosalvarsans im Organismus — eventuell über das reticuloendotheliale System — ist noch nicht ganz geklärt. Vielleicht wirkt das Neosalvarsan neben seinem bactericiden Charakter, auch stimulierend auf die Bildung von Abwehrkräften. Auf große Gaben von Diphtherieserum kann natürlich auch nicht verzichtet werden, da damit das trotzdem noch in den Kreislauf gelangene Toxin neutralisiert werden muß.

Über die ersten klinischen Auswirkungen seiner kombinierten Therapie berichtet Knauer selbst. Für die weiteren Jahre erfolgt ein zusammenfassendes Referat von Glatzer. Die Ergebnisse sind durchaus befriedigend. Nachuntersucher wie Kochmann und Steinbach, Thomas u. a. m. konnten diese Erfolge bestätigen.

Nach der Übernahme der Bonner Klinik im Jahre 1934 führte Knauer auch hier seine kombinierte Neosalvarsantherapie ein. Der Erfolg war eindeutig. Gegenüber einer Letalität von 72% — die Therapie bestand bis dahin wesentlich in mittleren Gaben von Diphtherie-Antitoxin und Bekämpfung von Kreislaufschwäche und Lähmungen — stieg die Zahl der Heilungen unter

der konsequenten Neosalvarsantherapie auf 68,2%. Dabei hatte die Epidemie der malignen Diphtherie sowohl an Schwere wie an Ausdehnung, wie aus dem Vergleich des Krankengeschichtenmaterials (es liegen bis 1934 11 Krankengeschichten und von 1934 bis Januar 1938 23 Krankengeschichten vor) deutlich hervorgeht, noch zugenommen. —

Um die therapeutische Wirkung der kombinierten Behandlung ein wenig anschaulicher zu gestalten, möchte ich aus der Zahl der Heilungen einige herausgreifen:

Anneliese T. (vom 26. X. bis 5. II. 38).

Das 8½jährige Mädchen erkrankte vor 4 Tagen mit Halsschmerzen, Fieber, Erbrechen, Appetitlosigkeit. Die Mutter will schon einen Belag im Halse festgestellt haben. Außerdem fiel ein scheußlicher Mundgeruch auf und seit gestern, daß der Hals auch äußerlich stark geschwollen war. Bei der Aufnahme am 26. X. befindet sich das Kind in einem schwerkranken hochfiebernden Zustand. Die Wangen sind fleckig gerötet. Sehr starker Foetor ex ore. Der Hals ist an beiden Seiten oedematös geschwollen. Die Tonsillen sind sehr dick und diffus mit nekrotischen Belägen bedeckt. Der Diphtherieabstrich ist positiv. Die Sprache ist klossig. Das Sensorium ist frei. Herz und Lunge sind klinisch o. B. Es werden 10000 AE. Diphtherieserum intravenös, 10000 AE. intramuskulär und 0,3 gr Neosalvarsan intravenös injiziert. Außerdem werden reichlich Kreislaufmittel (Cardiazol, Sympatol, Veritol, Campher), Cebeon und Nebenniere, Campolon und Traubenzucker intravenös gegeben. Am nächsten Tag zeigt die Niere einen nephrotischen Befund: Eiweiß +, Leuco +. Sonst ist der Zustand unverändert. Es werden nochmals 10000 AE. Diphtherieserum intramuskulär gegeben und die übrige Therapie fortgesetzt. Am dritten Tag sind die Oedeme und der Foetor schon deutlich zurückgegangen. Die Tonsillen beginnen, sich zu reinigen. Am 30. X. sind Temperatur und Puls fast normal. Am Herzen ist aber über allen Ostien ein systolisches Geräusch zu hören. Blutdruck 85/40. Die Kreislauftherapie wird fortgesetzt. Das Mädchen erhielt in 5 Tagen insgesamt 50000 AE. Serum und 1,2 gr Neosalvarsan intravenös. Am 31. X. ist die Uvula nekrotisch; die Schwellung im Halse geht aber weiter zurück. Der Herzbefund ist unverändert, keine Arrhytmien. Das Allgemeinbefinden ist befriedigend. Temperatur und Puls sind normal. Am 3. XI. treten Leibschmerzen und Erbrechen auf. Das Herz ist regelmäßig, der erste Ton ist jedoch unrein. Am 6. XI. ist das Kind sehr matt, der erste Herzton sehr leise, P_2 gespalten. Der linke Herzrand befindet sich 1 Querfinger neben der Mamille, Blutdruck 70/40. 2 mal Erbrechen. In den nächsten Tagen sind die Herztöne immer noch sehr leise, der erste Herzton unrein, deutlicher Galopprhythmus, alle 50—80 Schläge treten Extrasystolen auf. Blutdruck 66/45. Der Leberrand ist ungefähr

2 Querfinger unter dem Rippenbogen zu fühlen. Das Kind erbricht mehrmals am Tage. Unter der konsequenten Kreislauftherapie erholt sich das Mädchen aber nach etwa 8 Tagen langsam wieder von seiner Myocardschädigung. Es geht ihm einige Tage befriedigend, bis am 23. XI (33. Krankheitstag) ein kraftloser Husten auftritt, das Kind verschluckt sich öfter, die getrunkene Flüssigkeit kommt durch die Nase zurück. Am 24. XI. sind die Patellarsehnenreflexe beiderseits nicht auslösbar. Am 27. XI. ist eine vollkommene Schluck- und Zwerchfellähmung ausgebildet, die mit steigenden Dosen von Tinctura Strychnin, Betabion und Tetrophan bekämpft wird. Trotz Sondenfütterung und Absaugen des Schleimes mittels Wasserstrahlpumpe kommt es zu einer Bronchopneumonie. Dem Kinde geht es sehr schlecht. Besonders auffallend ist eine starke motorische Unruhe; die Herztöne sind wieder leise, es treten Extrasystolen und Galopprhythmus auf. Am 5. XII. kommt es zu einem schweren Kollaps, der Puls ist vorübergehend weich, arrhythmisch. Aber auch diese Gefahr überwindet das Kind, es erholt sich langsam von seiner Pneumonie; am 12. XII. sind Lunge und Herz endlich klinisch frei. Die Sprache wird deutlicher, und am 14. XII. wird zum ersten Mal versucht, das Kind ohne Sonde zu füttern. Am 16. XII. sind die Patellarsehnenreflexe schwach auslösbar, der Herzspitzenstoß ist noch verbreitert, sonst sind Herz und Lunge aber o. B. Die Sprache wird allmählich artikulierter, das Kind lernt wieder allein essen, und am 8. I. (79. Krankheitstag) ist das Kind soweit hergestellt, daß es zum ersten Mal das Bett verlassen kann. Am 9. I. läuft es allein an den Betten entlang und erholt sich dann weiter, sodaß es am 5. II. in gutem Zustand entlassen werden kann.

Ruth Sp. (vom 20. VIII.—26. X. 1936).

Das bereits acht Tage (!) vor der Aufnahme am 20. VIII. erkrankte Mädchen wies bei der Untersuchung die typischen Zeichen der malignen Diphtherie auf: periglanduläres und -tonsilläres Oedem, ausgedehnte Beläge, Foetor ex ore. Diphtherieabstrich positiv. Es erhielt daher 20 000 AE. Diphtherieserum intramuskulär, 0,15 gr Neosalvarsan intravenös und wegen der schon bestehenden Herzinsuffizienz Traubenzuckerinfusionen. Am nächsten Tage ist der Rachen noch ganz verschwollen. Die Beläge demarkieren sich schon. Das Herz ist noch schlecht: Pendelrhythmus, der erste Ton ist leise, der Puls ist schlecht gefüllt. Die begonnene Therapie wird fortgesetzt, ebenso am folgenden Tage. Nachmittags wird der erste Ton plötzlich sehr leise, der Puls ganz klein. Das Kind erholt sich nach einer Traubenzuckerinfusion jedoch wieder. Am 4. Tage stoßen sich die Beläge ab; das Kind erhielt bis dahin im ganzen 52000 AE. Diphtherieserum, 1,05 gr Neosalvarsan. Am 6. Tage tritt eine ernste cardiale Krise auf, mehrmaliges Erbrechen, Bradycardie (60), Herztöne ganz leise, — die jedoch wieder mit Traubenzuckerinfusionen erfolgreich bekämpft wird. Noch in der ersten Woche tritt eine Gaumensegellähmung auf, der sich in der dritten Woche eine Akkomodationsparese hinzugesellt. Die Behandlung bestand in strenger

Bettruhe und Verabreichung von Herzmitteln und Strychnin. In der 6. Woche schwanden die Lähmungen. Das Aufstehen wurde in der 7. Woche so gut vertragen, daß am 26. X. die Entlassung in hausärztliche Beobachtung erfolgen konnte.

Anita B. (vom 6. III.—20. IV. 1935).

Das 6jährige Mädchen erkrankte am 3. III. plötzlich mit hohem Fieber (40°), schlechtem Allgemeinbefinden. Am 4. III. ist das Befinden noch verschlechtert, es tritt Erbrechen ein, große Mattigkeit. Das Kind kommt jedoch erst am 6. III., also am 4. Tag seiner Erkrankung, in klinische Behandlung. Es handelt sich um ein mittelkräftiges Mädchen mit Zeichen maligner Diphtherie: typischer Rachenbefund, Foetor ex ore, oedematös geschwollene Halsdrüsen. Diphtherieabstrich ist positiv. Temperatur 39,1. Es werden 20 000 AE. Diphtherieserum intramuskulär und 0,3 gr Neosalvarsan intravenös und reichlich Kreislaufmittel gegeben. Am nächsten Tage sind die Beläge noch sehr stark, der Foetor widerlich, die ödematöse Halsdrüsenschwellung sehr ausgedehnt. Kind fühlt sich elend. Aber schon am 9. III., nachdem insgesamt 36 000 AE. Diphtherieserum, 0,75 gr Neosalvarsan und reichlich Cardiazol verabreicht wurden, ist die Temperatur fast zur Norm herabgesunken. Der Tonsillenbelag ist in Abnahme begriffen, die Halsdrüsenschwellung geht zurück. Es wird weiter Cardiazol gegeben. Am 11. III. sind Rachen und Tonsillen nur noch gerötet; keine Beläge, kein Foetor ex ore mehr. Die Halsdrüsenschwellungen sind fast verschwunden Zur schnelleren Erreichung von Bazillenfreiheit wird mit Neosalvarsan-Glyzerin gepinselt, und der Kreislauf wird noch mit Cardiazol gestützt. In der 5. Krankheitswoche tritt eine Gaumensegellähmung auf. Am 20. IV. kann das Kind jedoch in gutem Zustand nach Hause entlassen werden.

Die Ansicht Königsbergers, „keine maligne Diphtherie verläuft komplikationslos", können wir nicht bestätigen; denn bei Durchsicht unserer 23 Krankengeschichten zeigen etwa 20% der Fälle glatten Heilungsverlauf, d. h. es treten keine Myocardschäden und keine Lähmungen auf. Und daß es sich nicht etwa um leicht erkrankte Patienten handelt, mögen die beiden folgenden Berichte beweisen:

Hans-Josef W. (vom 30. IX.—17. XI. 1936).

Der 5jährige Junge erkrankte vor zwei Tagen mit 38,5 Temperatur und Halsschmerzen. Der Arzf stellt Halsentzündung fest. Am Tage der Einweisung, 30. IX., stellt sich Erbrechen ein. Die Temperatur beträgt 38,8. Die Aufnahme abends erfolgt in schwerkrankem Zustand: es entleert sich eitriges Sekret aus der Nase, die Tonsillen sind stark geschwollen und mit grünweißen Belägen be-

deckt. Es besteht starkes periglanduläres Oedem und enormer Foetor ex ore. Diphtherieabstrich positiv. Es werden sofort 12000 AE. Diphtherieserum injiziert. Am nächsten Tage ist das Kind schwer somnolent; das peritonsilläre Oedem hat noch zugenommen, so daß die Atmung forciert und schnarchend ist. Aus der Nase fließt weißlicher Schleim. Die Herzaktion ist regelmäßig, aber beschleunigt. Es werden nochmals 10000 AE. Diphtherieserum gegeben. Dazu 0,15 gr Neosalvarsan intravenös, Cebion und zur Unterstützung des Kreislaufes Traubenzuckerinfusionen, Cardiazol und Campher. Am nächsten Tag (2. X.) werden 130 ccm Blut übertragen und die übrige Therapie fortgeführt. Die Atmung ist leichter. Das Oedem des weichen Gaumens hat aber noch zugenommen; die Beläge sind über die ganzen Tonsillen ausgedehnt und gehen auf den Gaumen über. Das Sensorium ist jedoch freier, und die Herztätigkeit bessert sich auch nachmittags Am 3. X. sind das periglanduläre Oedem und die Gaumenschwellung schon weitgehend zurückgegangen. Die Atmung ist nicht mehr behindert. Die Beläge sind nur noch oberflächlich. — Nach einer Gesamtdosis von 40000 AE. Diphtherieserum in 6 Tagen, 1,8 gr Neosalvarsan in 5 Tagen, reichlich Kreislaufmitteln und Cebion schwanden bereits am Ende der ersten Woche die Beläge vollständig und das Allgemeinbefinden besserte sich Die hartnäckige Drüsenschwellung ging erst in der 6. Woche zurück. Der Junge konnte dann am 17. XI. im guten Zustand entlassen werden.

Renate K. (vom 31. XII. 1936–8. III. 1937).

Das Kind begann nachts heftig zu erbrechen, zuletzt grünschleimige Massen. Temp. 40°. Gegen Morgen klagt das Kind über Halsschmerzen. Der Arzt wies es wegen Diphtherie ein. Bei dem 8jährigen Mädchen bestehen schwere Zeichen einer malignen Diphtherie. Kurz nach der Aufnahme wird der Zustand bedrohlich. Temp. 40,6; Puls 155, mehrmaliges Erbrechen. Es werden 18000 AE. Diphtherieserum intramuskulär, 10000 AE. intravenös gespritzt, außerdem 0,3 gr Neosalvarsan, 25 ccm Blut, Calcium, Cebion, Nebennierenextrakt, Traubenzucker und Herzmittel. Am nächsten Tag ist der Zustand etwas besser. Das Kind ist jetzt bei Bewußtsein. Die Tonsillen sind maximal vergrößert, berühren sich, sind von grau-grünen zusammenhängenden Belägen bedeckt. Die Sprache ist klossig–nasal. Das Kind bekommt nochmals 150 ccm Blut, 0.3 gr Neosalvarsan, Cebion, Nebennierenextrakt und Traubenzuckerlösung intravenös. Am 2. I. sind Temperatur und Puls immer noch sehr hoch; die Beläge sind stark ausgebildet, aber schon im Begriff der Demarkation. Die Halsdrüsen sind noch schmerzhaft oedematös geschwollen. Außer Fortsetzung der obigen Therapie werden die Beläge mit Wasserstoffsuperoxyd abgetupft. Auf weitere Gaben von Diphtherie — Antitoxin — insgesamt 37000 AE.-Neosalvarsan — Gesamtdosis 0,9 gr —, Bluttransfusionen, große Mengen von Herzmitteln, Traubenzucker, Nebenniere und Cebion hin ist das Aussehen am 4. I. erheblich besser. Nasen- und Mundatmung sind freier. Die Beläge beginnen sich abzustoßen und sind am 8. I. ganz verschwunden. Auch der Urin, in dem

am 2. Tag als Zeichen einer Nierenschädigung Eiweiß +, Leuco + und Erythrozyten + waren, weist keinen pathologischen Befund mehr auf. Vor allem bleibt das Kind frei von allen ernsteren Komplikationen wie Kreislaufstörungen und Lähmungen. Es erholt sich jedoch nur langsam (Moro positiv) und kann erst am 8. III. entlassen werden.

Beide Patienten weisen als Zeichen hoher Toxicität cerebrale Symptome wie Benommenheit und Erbrechen auf. Wenn die Erkrankung trotzdem so rasch einen günstigen Verlauf genommen hat, so darf man das sicher der intensiven kombinierten Therapie zuschreiben.

Auch Fälle mit Zeichen haemorrhagischer Diathese, die als prognostisch besonders ungünstig angesehen werden, sind durch die kombinierte Behandlung zu beeinflussen. Das möge folgende Krankengeschichte zeigen. Trotz Blutungen aus Nase und Rachen und schwerst gestörtem Allgemeinbefinden konnte das Kind geheilt werden.

Irene H. (vom 19. X.—29. XI. 1934).

Das Kind erkrankte am 19. X. abends mit Fieber, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Die Mutter bemerkte bereits einen weißen Belag im Halse. Am 20. X. erfolgt die Einweisung wegen Diphtherie. Das für sein Alter zu lange, untergewichtige Mädchen zeigt typischen Befund: Foetor ex ore, Drüsenschwellung am Halse, Rachen gerötet und oedematös, auf beiden Tonsillen kleine bis pflaumenkerngroße zusammenhängende Beläge. Es werden 8000 AE Diphtherieserum intramuskulär injiziert. Am folgenden Tag ist der Zustand ernst. Das Allgemeinbefinden ist schwer gestört, Erbrechen Die Halsdrüsen sind beiderseits sehr stark geschwollen. Beide Tonsillen sind stark hypertrophisch und jetzt von grau-grünlichen Belägen überzogen, die fest haften. Diphtherie-Abstrich positiv; peritonsilläres Oedem; widerlicher Foetor ex ore. Im Urin als Zeichen einer Nierenschädigung Eiweiß und Leucocyten. Es werden 20000 AE. Diphtherie-Serum intramuskulär, 0,3 gr Neosalvarsan intravenös und 50 ccm 20% Traubenzucker intravenös gegeben. Am 22. X. ist der Rachenbefund unverändert. Blutig eitrige Sekretion aus der Nase. Das Kind bekommt nochmals 16000 AE. Diphtherie-Serum, 0,3 gr Neosalvarsan und 50 ccm Traubenzucker intravenös, außerdem 100 ccm Blut. Da am nächsten Tag der Zustand noch unverändert ist, wird die Behandlung fortgesetzt. Am 24. X. gehen die Drüsenschwellungen und die Oedeme der Rachenschleimhaut zurück. Die Membranen lösen sich, jedoch fließt noch blutig-eitriges Sekret an der hinteren Rachenwand herab und aus der Nase. Das Allgemeinbefinden ist etwas gebessert, die Nahrungsaufnahme aber noch schlecht. Am 26. X. stoßen sich die

Beläge weiter ab, die Drüsenschwellung ist fast völlig zurückgebildet, das Allgemeinbefinden gebessert. Die Therapie wurde inzwischen fortgesetzt, sodaß das Kind im ganzen 70 000 AE. Diphtherie-Serum, 0,9 gr Neosalvarsan, 280 ccm Traubenzuckerlösung intravenös und 310 ccm Blut bekam. Am 28. X. trat ein Serumexanthem auf, das aber bald abblaßte. In der dritten Woche wurde der Heilungsprozeß durch eine Grippe kompliziert. Im Anschluß daran traten Zeichen einer Myocardschädigung auf und während eines halben Tages eine Gaumensegelparese. Am 29. XI. konnte das Kind aber in gutem Zustand in hausärztliche Behandlung entlassen werden.

Die Prognose der malignen Diphtherie ist um so besser zu stellen, je früher die Kinder in klinische Behandlung kommen. Das geht aus folgender Tabelle (an 22 Fällen untersucht) hervor:

Einsetzen der Behandlung am	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Letalität:	0 %	0 %	44,4 %	60 %

Da selbst bei Beginn der Behandlung erst am 2. Tage der Erkrankung noch eine 100%ige Heilung verzeichnet werden kann, sind diese Ergebnisse, verglichen mit anderen Statistiken, außerordentlich günstig; denn ist das Toxin einmal irreversibel an die Zellen gebunden, so sind dadurch entstandene Schäden nur sehr schwer zu heilen. Mit dem tödlichen Ausgang ist meist zu rechnen. Man hat aber bei dem Krankheitsverlauf der Kinder, die mit Neosalvarsan behandelt wurden, den Eindruck, daß den Lokalerscheinungen erfolgreich Einhalt geboten wird. Bei all unsern Kindern, die starben — mit Ausnahme der moribund eingelieferten natürlich —, konnten wir beobachten, daß die Beläge sich sehr schnell demarkierten und lösten, die peritonsillären und periglandulären Oedeme auffallend rasch zurückgingen, der widerliche Mundgeruch nachließ, das Fieber fiel und das Allgemeinbefinden sich wesentlich besserte. Für die bereits eingetretenen typisch postdiphtherischen Schäden wie Kreislaufinsuffizienz und Lähmungen kann die kombinierte Behandlung

kein Heilmittel sein, wie auch aus der oben erwähnten spezifischen Wirkung der beiden Komponenten: Diphtherieserum und Neosalvarsan deutlich hervorgeht. Diese treten ja auch gelegentlich im Verlauf der „gewöhnlichen" Diphtherie auf. Sie verlaufen aber unter der kombinierten Neosalvarsantherapie meist günstiger. Im übrigen kann hier nur eine sorgfältige symptomatische Behandlung, die auch in unserer Klinik angewandt wird, zum Ziele führen. Vor allem wird für eine reichliche Zufuhr von Gefäßtonicis gesorgt, wie Cardiazol, Sympatol, Veritol und Bohnenkaffee — möglichst per os —, um die Kinder durch die Injektion nicht unnötig aufzuregen. Die Gefahr des Kollapses wird mit Traubenzucker, der Blutdrucksenkung mit Adrenalin und Hypophysin bekämpft. Schließlich werden zur Hebung der allgemeinen Resistenz Bluttransfusionen gemacht und Vitamin C-präparate und Campolon gegeben. Bei Lähmungen werden Tinctura Strychni, Tetrophan und Vitamin B_1-Präparate versucht. Da bei der malignen Diphtherie auch eine Störung des Lipoidstoffwechsels eine Bedeutung zu haben scheint, zur Entgiftung und Antikörperbildung aber besonders Lezithin erforderlich ist, verordnet Knauer neben einer flüssig-breiigen eine lipoidreiche Kost (täglich mehrere Eigelb).

In Anbetracht der vielseitigen Therapie, die wir in Bonn bei der malignen Diphtherie betreiben, könnte man die Frage aufwerfen, welches von den verschiedenen Heilmitteln das eigentlich wirksame ist. Doch ein Vergleich in unserer Klinik selbst mit der Zeit vor der kombinierten Behandlung gibt schon eine eindeutige Antwort darauf. Nicht nur, daß die Letalität bis 1934 mehr als das Doppelte betrug, 72 : 31,8% — die letal auslaufenden Fälle sind auch fast alle Frühtodesfälle, während unter der kombinierten Therapie nicht ein Frühtodesfall mehr zu verzeichnen ist — außer bei den moribund eingelieferten (1) —. Die Tabelle möge den Unterschied deutlich machen:

Tag nach der Einweisung		sterbend eingeliefert	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14 Tage u. länger
Tod	Zeit vor der Neosalvarsan Therapie	2	2	2	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Zeit während der Neosalvarsan Therapie	1	—	—	—	—	—	—	—	1	2	—	1	—	1	1 (Bronchopneumonie

Und daß dieser bessere Verlauf nicht etwa einem günstigeren „Genius epidemicus“ zu verdanken ist, kann an einem Fall gezeigt werden, der 1936 noch ohne Neosalvarsan behandelt wurde. Trotz reichlicher Gaben von Diphtherie-Serum, Traubenzucker, Cebion und Kreislaufmitteln, namen die lokalen Symptome: Beläge, peritonsilläres und -glanduläres Oedem ständig zu, und der Junge starb am dritten Tage, ein ungünstiger Verlauf, wie er sonst unter unsern Krankenberichten nicht zu finden ist. Die kombinierte Therapie vermag also anscheinend nicht nur Komplikationen zu verhindern, sondern durch die frühzeitige günstige Beeinflussung der lokalen Symptome und damit rasch einsetzende Besserung des Allgemeinbefindens wird den symptomatischen Heilmitteln Zeit gelassen, ihre volle Wirksamkeit zu entfalten. Daran dürfte auch z. T. die weitgehende Letalitätssenkung geknüpft sein.

Man könnte noch gegen die guten Ergebnisse einwenden, daß es sich um besonders günstige örtliche und zeitliche Verhältnisse gehandelt habe. Da aber Knauer seine Therapie in zwei ganz verschiedenen Gegenden Deutschlands, Breslau und Bonn, ausgeübt hat, die Erfahrungen eine Zeitspanne von acht Jahren umfassen und außerdem auch noch andere Kliniker unter anderen Bedingungen die guten Erfolge bestätigen konnten, dürfte dieser Einwand hinfällig sein. Wenn einige Kliniker bei der Neosalvarsan-Therapie keine guten Ergebnisse sahen, so hat das meist daran gelegen, daß sie die Behandlung nicht intensiv genug, mit genügend hohen Dosen Neosalvarsan durchführten.

Zum Schluß muß noch die Frage erörtert werden, wie weit Schädigungen durch diese kombinierte Behandlung möglich und bereits vorgekommen sind. Über die Gefahr hoher Serummengen ist in der Literatur schon soviel diskutiert worden, daß sich eine Stellungnahme dazu erübrigt. Knauer ist mit seinen Serumgaben in der letzten Zeit auch so weit heruntergegangen — es werden selten über 50000—60000 IE. gegeben —, daß Schäden kaum zu befürchten sind. Die Salvarsandosen dagegen hat Knauer, ermuntert durch die guten Erfolge, beträchtlich gesteigert. Es werden 0,15—0,3 g pro die verabreicht bis zu der Gesamtmenge von 1,8 g in schwersten Fällen. Trotz der für Kinder relativ großen Gaben wurden in der uns zur Verfügung stehenden Zeit niemals Schäden beobachtet.

Zusammenfassung.

Nach Schilderung des klinischen Bildes der malignen Diphtherie wird kurz zu dem Problem ihrer Aetiologie Stellung genommen, denn jede kausale Therapie ist nur nach deren Klärung möglich. Trotz der verschiedenen Theorien — erhöhte Toxizität oder Virulenz des Diphtherie-Bazillus, gesteigerte Disposition einzelner Individuen, Mischinfektion usw. — ist man noch nicht zu einer einheitlichen Auffassung dieser Frage gekommen. Daraus sind die vielen Versuche therapeutischer Maßnahmen zur Bekämpfung des schweren Verlaufes dieser Form der Diphtherie abzuleiten. Nach Vergleich der wichtigsten bisher veröffentlichten Behandlungsmethoden-Steigerung der Serum-Dosen, Bluttransfusionen, Nebennierenrindenextrakt + Vitamin C, Symbioseserum usw. — wird über die von Knauer vorgeschlagene kombinierte Therapie: Diphtherie-Serum + Neosalvarsan ausführlicher berichtet.

Knauer verabreicht je nach Schwere der Erkrankung bis zu 50 000—60 000 IE. kombiniert mit Neosalvarsan — 0,15—0,3 gr pro die als Einzeldosis bis zu der Gesamtgabe von 1,8 gr. Er beobachtete, daß unter seiner kombinierten Behandlung die lokalen Erscheinungen wie Oedeme und Rachenbeläge auffallend rasch zurückgingen. Kreislaufschäden und Lähmungen wurden zum Teil verhindert oder ihr Verlauf gestaltete sich wesentlich günstiger. Auch Fälle mit hämorrhagischer Diathese konnten noch geheilt werden. Es kam kein Frühtod mehr vor, und selbst bei Beginn der Behandlung erst am 2. Tage der Erkrankung, konnte noch eine 100%ige Heilung erzielt werden. Da vor allem die Letalität auf 31,8% gesenkt wurde, kann man diese Therapie als besonders günstig bezeichnen, denn in der Literatur wird sonst noch bei 40—50% der Patienten mit maligner Diphtherie mit einem tödlichen Ausgang gerechnet.

Das Thema meiner Arbeit verdanke ich Herrn Prof. Dr. Knauer. Für die wertvollen Anregungen, die er mir während meiner Arbeit zuteil werden ließ, möchte ich ihm an dieser Stelle herzlich danken.

Literatur.

Agulnik und Deicher, D. med. Woch. 1927 S. 825.
Aicham, Monatsschr. f. Kinderheilk. 67, 39 (1936).
Anderson, Happold, Mc. Leod, Thomson, Journ. of Pathol. 36, 169, (1933), zit. nach Hilgers und Thoenes.
Baar, Klin. Woch. 1932, Nr. 37 S. 1545.
Bamberger und Mitarbeiter, Klin. Woch. 1935 S. 864.
— Zeitschr. f. Kinderheilkunde, 58. 324 (1936).
„ „ „ 58, 306 (1937).
Beck, Monatsschr. f. Kinderheilk 62, 74 (1934).
Becker, D. med. Woch. 1929, 55.
Behr, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, 52, 160 (1937).
Benedict, Klin. Woch. 1932, Nr. 37, S. 1549.
Bennholdt-Thomsen, Kinderärztl. Praxis. 7, 545.
Bernhardt, Dtsch. med. Woch. 1936, II. 1923.
Bie, Dtsch. med. Woch. 1929 Nr. 14, 563.
Bischoff, Kinderärztl. Prax. 8, 375 (1937).
Bittner, Arch. f. Kinderheilk. 112, 3 (1937).
Bock, Monatsschr. f. Kinderheilk. 66, 440 (1936).
v. Bokay, Dtsch. med. Woch. 1928 S. 1280.
v. Bormann, Arch. f. Kinderheilk. 94—95, 241 (1931—32),
— Ergebnisse inn. Med. u. Kinderheilk. 45, 433 (1933).
— Gundel: Die ansteckenden Krankheiten, S. 191 (1935).
Canon, Dtsch. med. Woch. 1927, 1171.
Degkwitz, Arch. f. Kinderheilk. 94, 220 (1931).
Dold, Dtsch. med. Woch. 1927, 1760.
Eisenmenger, zit nach Hamburger: Handbuch der Diphtherie, S. 175.
Emmerich, Münch. med Woch. 1894, Nr. 45, zit. n. Meyer.
Escherich, Berl. Klin. Woch. 33, 1901, zit. n. Hamburger.
Feer, Lehrb. f. Kinderheilk. 1938.
Finkelstein und Königsberger, Dtsch. med. Woch. 1928 S. 218.
Friedemann, Dtsch. med. Woch. 1928 S. 789.
— Klin. Woch. 1928, 433 und 481.
Genersich, Jahrbuch f. Kinderheilk. 38, 233 (1894).
Glatzer, Monatsschr. f. Kinderheilk. 55, 154 (1935).
Gundel und Tietz, Zeitschr. f. Hyg. 116, 439 (1934).
Hamburger, Handb. d. Diphtherie. 1937.

Heubner, Jahrb. f. Kinderheilk. 38, 221 (1894). zit. nach v. Bormann.
Hilbert, Ztschr. f. Hyg. 29, 157 (1899).
Hilgers und Thoenes, Jahrb. f. Kinderheilk. 147, 339 (1936).
Hottinger, Monatsschr. f. Kinderheilk. 51, 478 (1932).
— Schweiz. med. Woch. 1931, I, 13, zit. nach Glatzer.
— Schweiz. med. Woch. 1935. II, 772, zit. nach Bock.
— Schweiz med. Woch. 1936, II, 1256, zit· nach Uhse.
Huber, Monatsschr. f. Kinderheilk. 70, 321 (1937).
Josephthal, Wien. Arch. inn Med. 26, 15 (1937) zit. nach Behr.
Kleinschmidt, Dtsch. med. Woch. 1934 S. 729.
Knapp, Kinderärztl. Praxis. S. 198 (1937).
Knauer, Jahrb. f. Kinderheilkunde. 130, 37 (1931).
— Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol., Otol. und ihre Grenzgeb. Bd. 23 (101), 1932.
— Med. Klin. 33. Jahrg. 1937, 289.
Kochmann und Steinbach, Jahrb. f. Kinderheilk. 144, 334 (1935).
Königsberger, Arch. f. Kinderheilk. 84—85, 265 (1928).
— Dtsch. med. Woch. 1928, 218.
— Dtsch. med. Woch. 1931, 842.
Koschate, Klin. Woch. 1931, I, 62.
Lubarsch, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankh. 1899. Zit nach Meyer.
Messer, Dtsch. med. Woch. 1936, II, 1131.
Meyer, Dtsch. med. Woch. 1928, 215.
Moltschanoff, Jahrb. f. Kinderheilk. 76, 200 (1912).
Murray, Brit. Journ. exper. Pathol. 16 (1935) zit. nach Bock.
Reiche, Zeitschr. f. inn. Med. 1895 Nr. 3 zit. nach Meyer.
Roux, Wien. med. Presse, 1894, 1409, zit. n. v. Bormann.
Roux et Martin, Ann. inst. Pasteur, 1894, 609, zit. nach Bormann.
Schick, Handb. d. Kinderheilk. v. Pfaundler-Schlossmann.
Schiff und Werber, Dtsch. med. Woch. 61, 259 (1935).
Schmidt, Dtsch. med. Woch. 1927 S. 1810.
Seckel, Med. Klin. 1936, 1603.
Seligmann, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1931, 28.
Spörl, Jahrb. f. Kinderheilk. 147, 129 (1936).
Steinhardt und Türk, Arch. f. Kinderheilk. 111, 193—212 (1937).
Szirmai, Jahrb. f. Kinderheilkde. 130, 138 (1930).
Thaddea, Dtsch. med. Woch. 1936, II, 1117 und 1171.
Thomas, Fortschr. d. Ther. 10, 653 (1934).
Uhse, Monatsschr. f. Kinderheilk. 71, 233 (1937).
Werner, Klin. Woch. 1938 S. 17.
Wertheimer, zit. nach Hamburger.
Zichinsky, Münch. med. Woch. 1935, I, 678.

Lebenslauf.

Am 9. März 1913 wurde ich, Maria Günther, in Iserlohn (Westf.) als Kind der Eheleute Heinrich Günther und seiner Ehefrau Auguste geb. Höninger geboren. Ich besuchte die Volksschule von 1919—1923 und das Oberlyzeum zu Iserlohn von 1923—1933, legte daselbst 1933 die Reifeprüfung ab. Ich studierte ab S. S. an den Universitäten Bonn und Freiburg. Das Physikum bestand ich im Sommer 1935 in Bonn und das ärztliche Staatsexamen im Winterhalbjahr 1938/39 ebenfalls in Bonn.